التمرين الثالث: (08 نقاط)

يلجأ الأطباء إلى استعمال المثبطات المناعية للتغلب على مشكلة رفض الطعم لدى المرضى في حالة عدم توفر المعطي المناسب، سنتعرف في هذه الدراسة على الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم و تأثير المثبطات المناعية عليها.

الجزء الأول:

لفهم بعض آليات الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم، نقترح عليك الدراسة الآتية:

يمثل الشكل (أ) من الوثيقة (1) ظروف ونتائج تطعيم الجلد عند فئران تنتمي إلى سلالات مختلفة: السلالة A (الفأران A_1 و A_2)، السلالة B (الفأران B_1 و B_2)، السلالة C والسلالة N (Nudes) (فئران بدون غدة تيموسية منذ الولادة)

التجربة	المعطي	المستقبل	النتائج
1	A1	A2 - الطعم A1	قبول الطعم
2	A1	B1 - الطعم A1 ، B2 - الطعم A1	رفض الطعم بعد 11 يوما من طرف الفأرين B1 و B2
3	A1	B1 - طعم ثان A1 ، ندبة الطعم الأول A1	رفض الطعم الثاني بعد 6 أيام
4	A1	N - الطعم A1	قبول الطعم
5	C	B2 - الطعم C ، ندبة الطعم الأول A1	رفض الطعم C بعد 11 يوما

الشكل (أ)

الشكل (ب)

الوثيقة (1)

1- **ناقش** معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (1) **مستخرجا** شرط قبول الطعم عند الفئران العادية ومميّزات الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم.

2- السيكلوسبورين (cyclosporine) أحد أنواع المثبطات المناعية، لمعرفة طريقة تأثيره نحقق التجربة التالية:

نحضر وسطا تجريبيا يحتوي على بلعميات كبيرة ، LT_4 و LT_8 مستخلصة من الفأر B و خلايا جلدية مستخلصة من الفأر A و ندرس تطوّر الخلايا LTc في الوسط بوجود و بغياب السيكلوسبورين، النتائج المحصل عليها ممثلة في الشكل (ب) من الوثيقة (1).

- بالاعتماد على معطيات الشكل (ب) من الوثيقة (1) ، **اقترح** فرضيتين تفسر بهما طريقة تأثير السيكلوسبورين.

- الجزء الثاني:

للتأكد من صحة إحدى الفرضيتين السابقتين،تم استخلاص خلايا الطعم من فأر معطي من السلالة A و وسمها بالكروم المشع ^{51}Cr الذي يحرر عند تخريبها.

توضع خلايا الطعم الموسومة في أوساط زرع ملائمة ثم تضاف إليها خلايا مناعية مستخلصة من فأر مستقبل من السلالة B، يمثل جدول الوثيقة (2) شروط و نتائج هذه التجربة.

الوسط	**خلايا الطعم الموسومة مضاف إليها**	**كمية ^{51}Cr المحرر (و !)**
1	لا شيء (وسط شاهد)	0
2	$LT_4 + LT_8$	0
3	بلعميات كبيرة + $LT_4 + LT_8$	300
4	بلعميات كبيرة + $LT_4 + LT_8$ + سيكلوسبورين	0
5	بلعميات كبيرة + $LT_4 + LT_8$ + سيكلوسبورين + IL_2	300
6	بلعميات كبيرة + $LT_8 + IL_2$ بتركيز محدود	100

الوثيقة (2)

1- حلّل النتائج التجريبية الممثلة في جدول الوثيقة (2) .

2- أنجز رسما تخطيطيا وظيفيا توضح من خلاله الدور الذي لعبته البالعات الكبيرة في الوسط 3.

3- اشرح كيف يؤدي علاج المستقبل بمادة السيكلوسبورين إلى مساعدة جسمه على قبول الطعم.

الجزء الثالث:

انطلاقا من معطيات هذا التمرين و باستثمار معارفك الخاصة ، **انقد** استخدام المثبطات المناعية في مجال زراعة الأعضاء، مع **اقتراح** إجراءات وقائية مصاحبة لاستعمالها.

التمرين الثالث	08 نقاط
الجزء الأول: **1- مناقشة معطيات الشكل (أ) من الوثيقة (1) و استخراج شروط و مميزات الاستجابة المناعية المتدخلة.** - قبول الطعم المنقول بين فأرين من نفس السلالة (الفأران A1 و A2 في التجربة 1) و رفض الطعم المنقول بين سلالتين مختلفتين (الفار A1 معطي و الفأرين B1 و2 B مستقبلين في التجربة 2) يجعلنا نستنتج أن: **الشرط الضروري لقبول الطعم عند فئران عادية هو** وجود توافق في CMH بين الفأر المعطي و المستقبل. - قبول الطعم المنقول من الفأر A1 من طرف الفأر المستقبل N في التجربة (4) رغم اختلاف CMH يعود إلى غياب الغدة التيموسية مصدر الخلايا اللمفاوية LT ذات الكفاءة المناعية لدى الفأر المستقبل N و هذا ما يجعلنا نستنتج أن طبيعة الاستجابة المناعية المتدخلة في رفض الطعم هي: **استجابة مناعية ذات وساطة خلوية.** - رفض الفأر B1 للطعم الثاني المنقول له من نفس السلالة A بعد 6 أيام (في التجربة 3) وهي مدة زمنية قصيرة مقارنة بالطعم الأول الذي تم رفضه بعد11 يوم من الزرع (التجربة 2).يبيّن لنا أن الاستجابة المناعية ضد الطعوم **تمتاز بالذاكرة المناعية.** - رفض الفأر B2 للطعم الثاني المنقول له من السلالة (C) مختلفة عن السلالة المعطية للطعم الأول (السلالة A) في مدة زمنية أطول مقارنة بمدة رفض الفأر B1 للطعم الثاني الذي نقل له من نفس السلالة المعطية للطعم الأول (التجربتين 3 و 5) يبيّن لنا أن الاستجابة المناعية ضد الطعوم **تمتاز بالنوعية.** **2- إقتراح فرضيتين لطريقة تأثير السيكلوسبورين:** **تحليل بسيط للوثيقة** 1- السيكلوسبورين يثبط (إنتاج أو إفراز) IL2 من طرف الخلايا LT4 2- السيكلوسبورين يمنع تنشيط الخلايا LT8 بالـ IL2 (يثبط مستقبلات الـIL2) 3- يمنع السيكلوسبورين تحسيس الخلايا LT4 و LT8 من طرف البالعات الكبيرة.	0.5 0.5 0.5 0.5 0.25 2 × 0.25
الجزء الثاني: **1- تحليل النتائج التجريبية المحصّل عليها في الوثيقة (2):** تمثل الوثيقة (2) شروط و نتائج زراعة خلايا طعم مستخلصة من فأر من السلالة A بوجود خلايا مناعية مستخلصة من فأر من السلالة B ، حيث يترجم تخريب خلايا الطعم بتحرير الـ ^{51}Cr في الوسط. **من الوسطين 2 و 3** - بوجود الخلايا LT_8 و LT_4 فقط لا يتم تخريب خلايا الطعم الموجودة في الوسط. - بوجود البالعات الكبيرة و الخلايا LT_8 و LT_4 يتم تخريب خلايا الطعم **ومنه نستنتج أن تخريب خلايا الطعم يتطلب تعاون خلوي بين الخلايا المناعية الثلاث.** **من الوسطين 3 و 4** - عدم تخريب خلايا الطعم في وجود السيكلوسبورين رغم توفر الخلايا (LT_8 ، LT_4 و البالعات) **وهذا ما يبيّن أن السكلوسبورين يؤثر على التعاون الخلوي بين الخلايا السابقة بطريقة ما.** **من الوسطين 4 و 5** عند إضافة IL2 إلى الوسط 4 تم تخريب خلايا الطعم رغم وجود السيكلوسبورين **مما يجعلنا نستنتج ن السيكلوسبورين يؤثر على إنتاج IL2 من طرف الخلايا LT4.** **من الوسط 6:** في وجود البالعات الكبيرة مع الخلايا LT_8 و IL2 بتركيز محدود يتم تخريب عدد قليل من خلايا الطعم مما **يؤكد ضرورة الخلايا LT4 لتحفيز الخلايا LT8 على تخريب خلايا الطعم من خلال إفرازها لكميات كافية من IL2**	0.25 0.75 0.5 0.5 0.5

2 -إنجاز رسم تخطيطي للدور الذي تلعبه البالعات الكبيرة في الوسط 3: محدد المستضد خلية الطعم ماكروفاج TCR CMHI CMHII TCR LT8 LT4 CD8 CD4 IL1 IL1 تحسيس الخلايا LT4 و LT8 من طرف البالعة الكبيرة	**1.25**
3- شرح تأثير السيكلوسبورين على جسم المستقبل: تسمح المعالجة بمادة السيكلوسبورين بمنع تركيب الأنترلوكين 2 من طرف الخلايا LT_4 و ينتج عن ذلك عدم تنشيط الخلاياLT_4 و LT_8 وبالتالي عدم تكاثر و تمايز هذه الأخيرة إلى LTc مما يؤدي إلى عدم تخريب خلايا الطعم فيتم قبوله بعد فترة من العلاج.	**0.5**
الجزء الثالث: بالرغم من أن استعمال المثبطات المناعية في مجال زراعة الأعضاء كان له الفضل في شفاء العديد من المرضى كونه ساهم في التخلص من مشكلة الحصول على المعطي المماثل إلا أنه لا يخلو من السلبيات نظرا لأنه يعرض عضوية المستقبل لخطر الإصابة بمجموعة من الأمراض الإنتهازية نتيجة تثبيط الإستجابات المناعية الخلطية و الخلوية خلال فترة العلاج. لحماية المستقبل الخاضع للعلاج بالمثبطات المناعية يمكن اتخاذ بعض الإجراءات الوقائية نذكر منها: - عزل المستقبل في غرفة يتم تعقيمها باستمرار - مراقبة دقيقة للوجبات الغذائية التي يتناولها المستقبل و التأكد من خلوها من الجراثيم. - منع احتكاك المستقبل بالأشخاص (الزوار) إلا بإشراف الطاقم المعالج.	**0.5** **0.5**